

QUESTIONS FLASH

Maladie de Kawasaki : quand la suspecter et que faire ?

F. BORALEVI

Service de Dermatologie Pédiatrique, Groupe Hospitalier Pellegrin, Hôpital des Enfants, BORDEAUX.

La prévalence de la maladie de Kawasaki varie selon les pays, avec près de 12 000 cas rapportés chaque année au Japon contre quelques centaines de cas en France [1]. Dans 80 % des cas, la maladie survient avant l'âge de 5 ans, avec une prédominance masculine (*sex ratio* de 1,5).

Le diagnostic est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques. Les critères diagnostiques sont : une fièvre supérieure à 5 jours, des anomalies des extrémités (érythro-œdème précoce et desquamation plus tardive), un exanthème, une conjonctivite bilatérale généralement sèche, des anomalies buccales (chéilite, pharyngite et langue framboisée) et une lymphadénite souvent asymétrique.

Malgré une séméiologie riche et des critères cliniques multiples, le diagnostic peut être difficile dans les formes dites incomplètes où seuls quelques critères sont présents, et dans les formes atypiques où certaines manifestations (douleurs abdominales, hydrocholécyste, méningite lymphocytaire...) sont alors au premier plan.

On peut alors s'aider de la recherche d'autres signes comme l'altération de l'état général, le caractère souvent polymorphe de l'éruption (scarlatinoïde, morbiliforme et pseudo-urticarien), la desquamation périnéale précoce et la possible réactivation du BCG avec la survenue d'un érythème annulaire entourant la zone de vaccination par le BCG. La recherche d'une uvéite

antérieure par un examen à la lampe à fente ou la recherche d'un hydrocholécyste par une échographie abdominale peuvent également aider au diagnostic clinique.

Sur le plan biologique, les marqueurs de l'inflammation (VS, protéine C-réactive, leucocytose) sont généralement élevés, et la classique thrombocytose ne survient généralement qu'après quelques jours d'évolution, parfois après une thrombopénie modérée initiale. Le risque de survenue de dilatations, voire de véritables anévrysmes coronariens, conséquences d'une artérite nécrosante, impose un traitement rapide associant immunoglobulines polyvalentes (en 1 seule perfusion de 2 g/kg) et aspirine à forte dose pendant la phase inflammatoire, relayé par de l'aspirine seule à dose antiagrégante (3 à 5 mg/kg/j) pendant 6 à 12 mois [2].

Deux formes cliniques atypiques méritent d'être connues.

>>> **Les formes à type de pseudo-érythème polymorphe** se caractérisent par une éruption cutanée composée de lésions annulaires et polycycliques, touchant avant tout le tronc, parfois associées à un érythème périorbitaire.

>>> **Les cas avec atteinte psoriasiforme** sont plus rares. Ils peuvent associer des lésions initiales pustuleuses (pustulose sous-cornée) et des poussées secondaires de psoriasis en goutte généralement rapidement régressives [3].

Une prédisposition génétique était suspectée depuis qu'un risque accru de maladie de Kawasaki avait été montré chez les apparentés au premier degré d'un sujet atteint. Tout récemment, un polymorphisme du gène ITPKC a été mis en évidence dans des formes familiales de la maladie [4]. Ce gène code une enzyme clé intervenant dans la signalisation des récepteurs du lymphocyte T en modulant la voie NFAT, ce qui ouvre de

nouvelles perspectives thérapeutiques plus ciblées.

Bibliographie

1. NAKAMURA Y, YASHIRO M, UEHARA R *et al.* Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. *J Epidemiol*, 2010; 20: 302-307.
2. NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BEISER AS *et al.* A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki disease. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1633-1639.
3. BORALEVI F, BARAT P, LEPREUX S *et al.* Psoriasis éruptif pustuleux et en goutte survenant au cours de la maladie de Kawasaki. *Ann Dermatol Venerol*, 2003; 130: 528-531.
4. ONOUCHI Y, GUNJI T, BURNS JC *et al.* ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet*, 2008; 40: 35-42.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Purpura fulminans : diagnostic et conduite à tenir immédiate

F. LECLERC

Service de Réanimation Pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU, LILLE.

Le purpura fulminans (PF), essentiellement d'origine méningococcique, est un état de choc septique accompagné d'un purpura extensif et d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Associé ou non à une méningite, il représente la forme la plus sévère d'infection méningococcique (IM). En France, l'incidence des IM est en baisse depuis 2003 : 689 cas notifiés en 2008 avec une prédominance du sérotype B (69 %) et un taux d'incidence maximum chez les enfants de moins de 1 an. La mortalité du PF est encore autour de 25 %, et 5 à 20 % des survivants développent des nécroses cutanées et/ou des ischémies des membres pouvant nécessiter des greffes de peau ou des amputations.

QUESTIONS FLASH

Diagnostic précoce

L'association purpura ecchymotique extensif, hypotension et fièvre, ne pose, en général, pas de difficultés diagnostiques, mais c'est avant ce stade qu'il faut reconnaître les IM si l'on veut en faire baisser la mortalité.

1. Circonstances diagnostiques

>>> Chez un enfant fébrile, le diagnostic d'IM invasive est très difficile s'il n'existe ni purpura (lésion qui ne s'efface pas à la vitropression) ni aspect "toxique" (teint gris ou pâleur, irritabilité, léthargie, changement de comportement vis-à-vis de l'entourage, refus alimentaire, modification du cri). Certaines manifestations de l'IM peuvent même faire errer le diagnostic : douleurs des membres (arthralgies, myalgies, avec moindre motilité et refus de marcher) retrouvées chez plus de 15 % des enfants. Dans l'enquête réalisée auprès des parents de 448 enfants ayant une infection à méningocoque, 72 % présentaient des symptômes précoces (avant l'apparition du purpura) à type de douleurs des membres inférieurs, d'extrémités froides et de coloration anormale de la peau. Par ailleurs, les IM surviennent au moment des épidémies d'infections virales (grippe, virus respiratoire syncytial) qui peuvent constituer un facteur favorisant.

>>> Le diagnostic de PF doit être évoqué devant tout purpura fébrile, même si celui-ci est dû à une infection bactérienne invasive dans moins de 2 % des cas. Beaucoup plus souvent, la cause est une infection virale. Un purpura localisé au territoire cave supérieure est très rarement dû au méningocoque.

2. Démarche diagnostique

La démarche diagnostique comporte différentes étapes.

>>> Analyser l'aspect du purpura sur un enfant totalement nu : le caractère ecchy-

motique et/ou rapidement extensif signe de façon quasi certaine l'infection bactérienne invasive.

>>> Rechercher un aspect "toxique" : son absence rend le diagnostic de PF peu probable. L'impression des parents quant à la gravité de la situation est importante à prendre en compte.

>>> Rechercher des signes de choc : tachycardie (signe très prédictif), poly-pnée, allongement du temps de recoloration capillaire (normal < 2-3 secondes) avec extrémités froides ou, au contraire, vasodilatation périphérique, agitation ou somnolence. L'hypotension est tardive et sa présence n'est pas nécessaire au diagnostic. Le diagnostic de choc septique est difficile chez le jeune enfant : il était méconnu ou traité de façon non optimale dans environ 50 % des cas d'une série anglaise.

>>> Rechercher des signes cliniques de méningite, en rappelant que les IM les plus graves sont les septicémies sans méningite. Brogan a proposé les critères "ILL" (*Irritability, Lethargy, Low capillary refill*) qui prédisaient l'infection bactérienne invasive avec une sensibilité de 100 % et une valeur prédictive négative de 100 %.

Les examens complémentaires n'ont guère de place avant l'apparition du purpura : seule la procalcitonine peut être utile au diagnostic (valeur seuil : 2 ng/mL). En pratique, l'examen complémentaire recommandé par la campagne "survivre au sepsis" est le dosage de la lactatémie, dont l'élévation est précoce au cours du sepsis grave.

Conduite à tenir

La stratégie thérapeutique repose sur deux notions essentielles : l'urgence du diagnostic et du traitement initial. Lorsqu'il existe un aspect "toxique", ou que le purpura est extensif ou ne

comporte ne serait-ce qu'une seule ecchymose (> 3 mm de diamètre), il faut administrer sans retard un antibiotique par voie IV ou IM (ceftriaxone 50 à 100 mg/kg, ou céfotaxime 50 mg/kg, ou à défaut amoxicilline 25 à 50 mg/kg, sans dépasser 1 g pour chacun d'entre eux) comme recommandé par la circulaire de 2006, et ce quel que soit l'état hémodynamique du patient, et faire transférer d'urgence l'enfant à l'hôpital par le SMUR si celui-ci peut intervenir rapidement.

Quant à la prophylaxie, elle est encadrée par la circulaire de 2006 qui propose un arbre de décision pour l'administration d'une prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque. Cette prophylaxie nécessite le signalement sans délai à la DDASS. La vaccination contre le méningocoque C est désormais recommandée et remboursée. En revanche, il n'existe pas encore de vaccin contre le méningocoque B.

Conclusion

La mortalité et la morbidité du PF restent élevées, et tout doit être fait pour que les IM soient reconnues précocement et traitées avant l'apparition du choc. Une campagne d'information des parents et des médecins, destinée à leur apprendre le test à la vitropression, se déroule actuellement dans la région Nord-Pas-de-Calais.

Pour en savoir plus

1. LECLERC F *et al.* Purpura fulminans à méningocoque de l'enfant. La Revue des SAMU – Médecine d'Urgence, 2009 : 335-340.
2. Prophylaxie des infections à méningocoques. Bulletin officiel santé, protection sociale, et solidarités. Santé, n° 2006/12 du 15 janvier 2007.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Erysipèle et dermohypodermite infectieuse : quand faut-il hospitaliser ?

F. DURUPT

Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, PIERRE-BENITE.

A lors que les dermohypodermites bactériennes constituent l'une des urgences dermatologiques les plus fréquentes et que la majorité d'entre elles pourraient relever d'un traitement ambulatoire, la littérature dermatologique et infectiologique est étonnamment pauvre sur la prise en charge ambulatoire de ces infections. Ainsi, il n'existe aucune recommandation claire sur les modalités de prise en charge de tels patients au cabinet de dermatologie.

Les arguments en faveur d'un traitement ambulatoire sont pourtant nombreux. Ces infections sont habituellement bénignes (la mortalité des érysipèles est estimée à 0,5 %), les fasciites nécrosantes sont des affections rares (1 000 fois moins fréquentes que l'érysipèle), le coût de l'hospitalisation est élevé et celle-ci est souvent mal vécue par les patients. En outre, il a été démontré que la pénicilline G par voie intraveineuse n'apportait pas de supériorité par rapport à une antibiothérapie orale par pristinamycine chez les patients hospitalisés.

Il apparaît donc important de déterminer les critères de sévérité des dermohypodermites bactériennes, afin de reconnaître les patients à hospitaliser et ceux pour lesquels un traitement ambulatoire serait suffisant. Ces critères de gravité sont de quatre ordres : la sévérité des signes généraux, la suspicion d'une infection polymicrobienne, la présence de signes locaux de gravité et les co-morbidités du patient qui pourraient être décompensées à l'occasion du sepsis.



FIG. 1 : Fasciite nécrosante.

Les signes généraux d'alarme sont une hémodynamique instable, une fièvre élevée et mal tolérée, l'existence de troubles de conscience ou du comportement et la décompensation d'une pathologie extra-dermatologique (cardiovasculaire, neurologique ou autre).

Les infections par inoculation (morsure humaine ou animale, plaie pénétrante...) et les cellulites sur un mal perforant plantaire sont fréquemment polymicrobiennes, impliquant notamment les germes anaérobies, et nécessitent une hospitalisation pour réaliser des prélèvements microbiologiques et une antibiothérapie à large spectre.

Les signes locaux de gravité sont de plusieurs ordres. Une fasciite nécrosante doit être évoquée en cas de plages de nécrose ou de bulles violacées, d'une crépitation sous-cutanée, d'une lividité et d'une hypo-esthésie du membre. Toutefois, ces signes sont tardifs et rarement observés à la phase initiale des fasciites nécrosantes (fig. 1). Les signes

précoces à ne pas méconnaître sont une douleur intense, un érythème mal limité et un œdème cutané s'étendant au-delà des zones érythémateuses. Ces patients doivent être adressés en milieu hospitalier sans attendre. De même, les patients présentant une collection sous-cutanée ou un écoulement purulent doivent être hospitalisés pour qu'un traitement chirurgical soit effectué. Enfin, certaines localisations atypiques de dermohypodermite bactérienne (cou, thorax, abdomen, périnée, cuisse, doigts ou cicatrice chirurgicale récente) doivent être hospitalisées car elles relèvent fréquemment d'un traitement médico-chirurgical.

Les patients immunodéprimés (traitement immunosuppresseur, infection par le VIH, hémopathie, cancer évolutif...) doivent aussi être hospitalisés car ils peuvent présenter des tableaux plus sévères ou des infections à germes opportunistes nécessitant une prise en charge spécialisée. Enfin, il ne faut pas oublier que la mortalité des dermohypodermites bactériennes relève fréquemment de la décompensation d'une pathologie médicale sous-jacente. Ainsi, les patients présentant un terrain cardiovasculaire altéré, une démence, une grossesse, un diabète déséquilibré, une cirrhose, ou toute autre pathologie susceptible de s'aggraver, doivent être hospitalisés pour surveillance.

L'identification de ces facteurs de gravité est donc essentielle lors de la prise en charge initiale des dermohypodermites infectieuses au cabinet de dermatologie. En leur absence, un traitement ambulatoire peut être proposé, à condition que l'environnement social et familial soit favorable. On n'oubliera pas d'entourer la zone érythémateuse au stylo dermatographique, de prévoir une consultation de contrôle au deuxième ou troisième jour d'antibiothérapie, et d'avertir le patient de consulter aux urgences en cas d'aggravation des signes locaux ou généraux.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

QUESTIONS FLASH

L'émergence des SARM en 2010 : conséquences pratiques

F. DURUPT

Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, PIERRE-BENITE.

Staphylococcus aureus est l'un des principaux germes pathogènes cutanés. L'antibiothérapie, lorsqu'elle est nécessaire, repose habituellement sur les dérivés de la méticilline (pénicilline M), tels que l'oxacilline (Bristopen) et la cloxacilline (Orbénine). La prévalence des infections à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) est encore faible en France (moins de 5 % des infections cutanées), mais elle atteint des taux inquiétants en Amérique du Nord (jusqu'à 80 % des infections cutanées). Actuellement, deux types de SARM peuvent être isolés chez les patients consultant en dermatologie : les SARM d'origine hospitalière (SARM-H) et les SARM communautaires vrais (SARM-C). Ces deux types de SARM ont des caractéristiques épidémiologiques, microbiologiques, cliniques, et des implications thérapeutiques bien distinctes.

>>> Les premières souches de SARM sont apparues à l'hôpital dans les années 1960 sous l'effet d'une pression de sélection induite par les antibiotiques. Ces SARM hospitaliers (SARM-H) sont endémiques dans les structures de soins et provoquent fréquemment des infections nosocomiales chez les patients fragilisés. Les SARM-H peuvent être occasionnellement isolés dans la communauté, c'est-à-dire chez des patients vus hors de l'hôpital. Ces patients ont généralement des facteurs de risque : ils sont âgés, porteurs d'une pathologie médicale chronique, ou ont séjourné à l'hôpital ou dans une structure de soins (maison de retraite, centre de dialyse...).

D'un point de vue clinique, les SARM-H sont isolés de plaies chroniques qu'ils colo-

nisent volontiers, mais aussi d'infections cutanées souvent superficielles (impétiginisation, folliculites) ou plus rarement profondes (cellulites). Leur prise en charge repose le plus souvent sur les antiseptiques (infections superficielles) et parfois sur une antibiothérapie (pristinamycine, voire vancomycine pour les infections sévères). En revanche, il n'y a pas de traitement particulier à mettre en place en cas de simple colonisation de plaie.

>>> Dans les années 1990, un deuxième type de SARM (SARM-C) est apparu chez des patients sans facteur de risque particulier. Il s'agit le plus souvent de patients jeunes sans pathologie médicale et qui n'ont pas été en contact avec l'hôpital. D'un point de vue épidémiologique, les SARM-C correspondent à des souches communautaires vraies, c'est-à-dire qu'elles ne dérivent pas de souches hospitalières (à la différence des SARM-H). Le clone de SARM-C prévalent en Europe (clone ST80) présente un antibiogramme caractéristique car il est résistant à toutes les bêta-lactamines, à la kanamycine, à la tétracycline et souvent à l'acide fusidique ("phénotype pénicoxa-kana-tétra-fusi").

D'un point de vue clinique, ces souches de SARM-C sont à l'origine d'infections cutanées nécrosantes et suppurées, à types de furoncles souvent multiples (**fig. 1**) et d'abcès cutanés primitifs. Cette virulence particulière est liée au fait qu'ils sécrètent la leucocidine de Panton-Valentine, une toxine aux propriétés nécrosantes.



FIG. 1 : Furoncles multiples des fesses liés à une souche de SARM communautaire.

La prise en charge de telles infections repose essentiellement sur l'incision et le drainage des lésions suppurées. Une antibiothérapie (pristinamycine ou clindamycine) ne sera mise en place qu'en cas de signe de gravité : présence de signes généraux, taille de l'abcès supérieur à 5 cm, dermohypodermite associée, localisation critique de l'infection, âges extrêmes, patient immunodéprimé, échec du drainage.

Des mesures d'hygiène sont à associer, tels que recouvrir les lésions par des pansements secs, préconiser un lavage régulier des mains par un savon antiseptique, une coupe de ongles, une douche quotidienne, l'absence de partage du linge et des affaires de toilette et le nettoyage du domicile par des produits détergents (salle de bains, poignées de porte...).

Une décontamination du portage de *S. aureus* pourra être associée en cas d'échec du traitement ou de récurrence de l'infection, et en cas d'infection groupée. Cette décontamination doit être réalisée chez le patient et tous les membres de son foyer. Elle repose sur l'usage de pommade nasale à la mupirocine, de douches antiseptiques et de bains de bouche à la chlorhexidine pendant 5 à 7 jours. Le protocole détaillé de prise en charge des infections à SARM-C est disponible sur le site internet du Haut Conseil de la Santé Publique (www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20091020_previnfcutsarm.pdf).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Quand et comment prescrire de l'adrénaline auto-injectable ?

F. ENGEL

Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires, STRASBOURG.

L'adrénaline est le traitement d'urgence du choc anaphylactique.

Dans cette circonstance, tout retard à son administration est une perte de chances pour le malade. Le bénéfice de cette administration dépasse largement le risque d'effets secondaires graves [1, 2].

A qui la prescrire ?

Il n'y a pas de réponse simple et consensuelle à cette question qui oppose les partisans d'une prescription large à ceux qui souhaitent la limiter aux patients ayant déjà fait une réaction anaphylactique sévère [3]. De manière générale, toute personne ayant un antécédent de choc anaphylactique ou un risque important devrait avoir un dispositif auto-injecteur d'adrénaline.

Chez l'adulte, il paraît logique de réserver cette prescription aux patients qui ont un antécédent de réaction anaphylactique associée à des signes de gravité : difficultés respiratoires, malaise et hypotension en particulier, sauf si le facteur déclenchant peut être évité avec certitude.

Chez l'enfant, les indications pourraient être plus larges compte tenu du très faible risque d'effets secondaires graves et de la difficulté à prévoir la sévérité d'une récurrence anaphylactique. Des experts ont proposé cinq situations qui relèvent d'une prescription d'adrénaline auto-injectable : le choc anaphylactique par allergie alimentaire, l'œdème laryngé par allergie alimentaire, l'asthme aigu grave par allergie alimentaire, l'urticaire aiguë généralisée par allergie alimentaire et le choc anaphylactique idiopathique [4].

Il n'y a pas de réelle contre-indication à l'utilisation de l'adrénaline dans un contexte de choc anaphylactique. Les effets secondaires graves, arythmie et hémorragie cérébrale, sont rares et surviennent le plus souvent lors d'une administration à dose trop élevée ou par voie veineuse chez un patient âgé ou souffrant d'une pathologie cardiovas-

culaire. Les effets secondaires les plus fréquents sont mineurs et transitoires. Il s'agit d'une pâleur, de tremblements, de palpitations, d'une anxiété...

Comment la prescrire ?

Il ne sert à rien de prescrire de l'adrénaline sans expliquer au patient et à ses proches quand et comment l'utiliser. Il faut leur remettre une conduite à tenir claire en cas de réaction anaphylactique. Il faut leur montrer la technique d'injection à l'aide d'un dispositif d'entraînement. L'acquisition de cette technique doit être vérifiée en consultation de suivi, en s'assurant que le patient porte bien son dispositif auto-injecteur sur lui.

Mode d'emploi

L'adrénaline auto-injectable s'administre par voie intramusculaire dans la cuisse [5]. La dose recommandée est de 0,01 mg/kg chez l'enfant et de 0,3 à 0,5 mg chez l'adulte.

L'Anapen est le seul dispositif auto-injectable commercialisé en France. Il se conserve à température ambiante. L'utilisation est unique. Deux dosages sont disponibles : 0,15 mg chez l'enfant de moins de 20 kg, 0,3 mg chez l'enfant de plus de 20 kg et chez l'adulte. La durée de conservation est de 21 mois pour l'Anapen 0,15 mg et de 2 ans pour l'Anapen 0,3 mg. Une nouvelle formulation à 0,5 mg devrait être commercialisée prochainement.

L'adrénaline doit être administrée lors d'une réaction anaphylactique associée à des signes de gravité : difficultés respiratoires, malaise avec tachycardie et hypotension en particulier, des symptômes qui précèdent souvent le choc. L'injection d'adrénaline peut être renouvelée après 5 minutes en l'absence d'amélioration. Les principaux diagnostics différentiels aux réactions anaphylactiques sévères sont le malaise vagal et

l'attaque de panique. En règle générale, l'absence de signes respiratoires ou cutanés et la bradycardie du malaise vagal permettent de faire la différence.

Bibliographie

1. RANCE F. Traitement du choc anaphylactique et bon usage de l'adrénaline. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2004 ; 44 : 336-341.
2. TETU L, DIDIER A. La trousse d'urgence en allergologie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2007 ; 47 suppl. 2 : S32-5.
3. MCLEAN-TOOKE APC, BETHUNE CA, FAY AC *et al.* Adrenaline in the treatment of anaphylaxis : what is the evidence? *BMJ*, 2003 ; 327 : 1332-1335.
4. Commission tripartite. Conditions d'établissement d'un projet d'accueil individualisé en cas de risque d'urgences allergiques alimentaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2003 ; 43 : 41-48.
5. SIMONS FER, ROBERTS JR, GU X *et al.* Epinephrine absorption in adults : intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*, 2001 ; 108 : 871-873.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Signes de gravité et critères d'hospitalisation en cas de réaction cutanée médicamenteuse

V. DESCAMPS

Service de Dermatologie,
Hôpital Bichat - Claude Bernard, PARIS.

Dans la majorité des cas, devant un exanthème évocateur de toxicodermie aucune hospitalisation ne sera nécessaire. Le clinicien recherchera un nouveau médicament débuté depuis 1 à 2 semaines (classiquement 9 jours). En l'absence de **signes de gravité** et si l'arrêt de ce médicament est possible, le traitement se limitera à une surveillance clinique, la prescription d'un antihistaminique en cas de prurit parfois associé à un dermocorticoïde. Un petit bilan bio-

QUESTIONS FLASH

logique limité à une numération formule sanguine et le dosage des transaminases et de la créatinémie pourra être demandé pour vérifier le caractère limité de cette réaction médicamenteuse.

Les motifs devant conduire à une hospitalisation devant une réaction médicamenteuse peuvent être liés au doute diagnostique de toxidermie et à la crainte d'autres diagnostics différentiels (infection, maladie systémique, maladie bulleuse...), à la difficulté d'identifier le médicament causal ou à l'impossibilité d'arrêter ce médicament, au terrain polypathologique et, bien sûr, à la toxidermie elle-même s'il s'agit d'une toxidermie grave.

Les toxidermies graves comprennent : le spectre syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), l'œdème de Quincke, l'érythème pigmenté fixe disséminé et les vascularites.

Il faudra donc rechercher devant une réaction cutanée suspectée d'être médicamenteuse les signes évocateurs de ces diagnostics :

- angioœdème, hypotension, dyspnée : œdème de Quincke, choc anaphylactique,
- décollement cutané, signe de Nikolsky, douleurs cutanées, atteinte muqueuse : NET,
- œdème du visage, exanthème, polyadénopathie, fièvre élevée, lymphocytes atypiques, syndrome mononucléosique, éosinophilie, cytolysé hépatique : DRESS,
- exanthème débutant dans les plis, pustules, fièvre élevée, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles : PEAG,
- purpura, manifestations systémiques (arthralgie...), fièvre : vascularite.

Le cas clinique d'un patient atteint de DRESS est présenté. Il s'agit d'un homme de 68 ans ayant débuté un traitement par allopurinol depuis 3 semaines et

traité par son médecin traitant depuis 48 heures par de l'amoxicilline pour une pharyngite (suspecte d'être bactérienne). L'exanthème évolue depuis 36 heures. Il est noté des érosions muqueuses buccales. Les arguments en faveur du DRESS sont la présence d'un œdème du visage, une polyadénopathie, une fièvre élevée à 39 °C, et la présence sur la numération demandée par son médecin traitant d'une lymphopénie isolée.

Ce cas clinique rappelle la fréquence des atteintes muqueuses au cours du DRESS. L'atteinte hématologique peut se limiter à la phase initiale à une lymphopénie qui peut se compléter ensuite par l'apparition d'un syndrome mononucléosique et d'une hyperéosinophilie. La poussée évolutive après prise d'amoxicilline est classique et doit être connue. Ainsi, devant toute éruption fébrile survenant dans les 48 heures après la prise d'amoxicilline, en absence d'antécédent connu aux pénicillines, il faudra rechercher, outre une infection virale type mononucléose infectieuse (MNI), mais aussi des éléments pour un DRESS associé à la prise d'un autre médicament. L'amoxicilline joue ici un rôle de booster comme dans la MNI [1]. En effet, le DRESS est la conséquence de réactivations à herpès virus (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV) favorisées par la prise de certains médicaments (anticonvulsivants, minocycline, allopurinol, salazopyrine...) [2].

Les **critères diagnostiques** proposés par la conférence de consensus japonaise (qui ont intégré les premiers la réactivation virale) sont :

1. Rash maculopapuleux > 3 semaines après la prise du médicament.
2. Evolution prolongée > 2 semaines après l'arrêt du médicament.
3. Fièvre > 38 °C.
4. ALAT > 100 UI/L.
5. Anomalies leucocytaires : > 11 000 x 10⁶/L.

Lymphocytes atypique (syndrome mononucléosique > 5 %.

Eosinophiles > 1 500 x 10⁶/L.

6. Polyadénopathies.

7. Réactivation HHV6*.

7 critères : DIHS typique.

5 critères : DIHS atypique.

* A la réactivation HHV-6 peuvent se substituer ou s'associer des réactivations à HHV-7, EBV, CMV.

Devant un tableau de DRESS, il est important de rechercher une atteinte viscérale (hépatique, rénale, pulmonaire, hémophagocytose). Une mise au point sur la prise en charge va être prochainement publiée dans les *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* par le Groupe Toxidermie de la Société Française de dermatologie et est déjà disponible en ligne [3].

Le message le plus important devant une réaction médicamenteuse est la nécessité de la surveillance et de la réévaluation des patients. En particulier, devant un petit signe tel qu'une érosion muqueuse il faudra savoir demander au patient d'être revu à très court terme pour ne pas différer la prise en charge d'une éventuelle NET débutante.

Bibliographie

1. PICARD D, JANELA B, DESCAMPS V *et al.* Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med*, 2010; 2: 46ra62.
2. MARDIVIRIN L, VALEYRIE-ALLANORE L, BRANLANT-REDON E *et al.* Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol*, 2010; 20: 68-73.
3. DESCAMPS V, BEN SAID B, SASSOLAS B *et al.* Prise en charge du Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol*, 2010 [Epub ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Infections à herpès virus : qui et quand hospitaliser ?

V. DESCAMPS

Service de Dermatologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, PARIS.

Le pouvoir pathogène des virus de la famille herpès virus est étendu en dermatologie (**tableau I**). Il ne sera traité ici que les infections à HSV, VZV.

Dans la majorité des cas, les infections à HSV et VZV ne nécessitent pas une hospitalisation et sont prises en charge en ambulatoire. La prise en charge de primo-infection et récurrence à HSV et de la varicelle et du zona est d'ailleurs bien codifiée. Les indications et posologie des traitements antiviraux, le plus souvent administrés en ambulatoire, sont d'ailleurs très précises : 2 cp 2 fois/j de valaciclovir pour la primo-infection à HSV pendant 10 j, 2 cp 1 fois/j pendant 5 jours pour les récurrences justifiant d'un traitement, 2 cp 3 fois/j pendant 7 jours pour les zonas pris en charge dans les 72 premières heures pour les sujets de plus de 50 ans ou en cas d'immunodépression ou de zona compliqué.

Les motifs d'hospitalisation sont généralement :

- une primo-infection herpétique sévère : génitale (signes généraux, douleurs, rétention d'urine),
- les infections disséminées : Kaposi-Juliusberg (dermatite atopique, Darier, maladie bulleuse),
- un érythème polymorphe post-herpétique,
- ulcération chronique (immunodéprimé),
- varicelle compliquée : pneumopathie varicelleuse, cellulite infectieuse,
- zona hyperalgique, atteinte neurologique, cellulite infectieuse.

L'hospitalisation est justifiée par soit la nécessité d'une voie parentérale, soit d'une surveillance et de soins locaux (érythème polymorphe majeur).

L'hospitalisation pourra être proposée d'emblée ou, parfois, après avoir débuté le traitement antiviral avec une réponse non satisfaisante sous traitement *per os* par valaciclovir. L'échec du traitement antiviral est exceptionnellement lié à une résistance du traitement antiviral (uniquement décrite chez le sujet immunodéprimé), mais le plus souvent à des souches atténuées justifiant d'une augmentation de la posologie. En cas de résistance, un autre antiviral (ganciclovir, foscavir, cidofovir) sera proposé.

Une situation particulière illustrant la nécessité d'une hospitalisation est la suspicion de pneumopathie varicelleuse chez le sujet immunocompétent. Un patient de 35 ans est vu en consultation pour une varicelle. Il n'a aucun antécédent et n'est pas suspect d'immunodépression. Il rapporte seulement un tabagisme important avec une consommation régulière de cannabis. La température est à 38,5° C. Alors qu'en absence de complication la prise en charge se fait en ambulatoire et est limitée à des simples soins locaux, la prise d'antipyrétique si nécessaire (en contre-indiquant l'aspirine), la suspicion d'une pneumopathie varicelleuse justifiera une hospitalisation pour un traitement par aciclovir par voie intraveineuse.

Quels sont les signes devant faire suspecter une pneumopathie varicelleuse ?

>>> L'atteinte pulmonaire n'est pas corrélée à la gravité de l'atteinte cutanée. Toux, dyspnée, hémoptysie, douleur pleurale sont évocateurs d'une atteinte pulmonaire. Au moindre doute, une radiographie thoracique qui met en évidence une atteinte interstitielle ou des nodules parenchymateux sera demandée.

>>> Le tabagisme est un facteur de risque important pour la survenue d'une pneumopathie varicelleuse. Le sexe masculin et l'immunodépression sont d'autres facteurs de risque. Le risque de morbidité et de mortalité est supérieur chez la femme enceinte mais l'atteinte pulmonaire n'est pas plus fréquente.

L'âge de survenue est dans 75 % des cas entre 30-50 ans. Le risque de mortalité est de 20 % (syndrome de détresse respiratoire aiguë, encéphalite, hépatite, thrombopénie, CIVD). Sa prévalence est évaluée à 1 cas pour 400.

Le diagnostic de pneumopathie varicelleuse justifie un traitement par aciclovir

- Herpès simplex virus 1 (HSV1) : herpès nasolabial, cutané, ulcération chronique.
- HSV2 : herpès génital, cutané, ulcération chronique.
- Virus varicelle-zona (VZV) : varicelle, zona.
- Cytomégalovirus (CMV) : exanthème, ulcérations, disséminée (immunodéprimé, transplanté, DRESS).
- Epstein-Barr virus (EBV) : mononucléose infectieuse, Lipschütz, disséminée (immunodéprimé, transplanté, DRESS).
- Human herpesvirus 6 (HHV6) : exanthème subit, disséminée (immunodéprimé, transplanté, DRESS).
- HHV7 : exanthème subit, disséminée (immunodéprimé, transplanté, DRESS), pityriasis rosé de Gibert.
- HHV8 : maladie de Kaposi, maladie de Castelman.

TABLEAU I : Virus de la famille herpès virus.

QUESTIONS FLASH

intraveineux, soit 10 mg/kg x 3 pendant 7 à 10 jours.

La fréquence des pneumopathies varicelleuses a été fortement diminuée dans les pays avec vaccination anti-VZV dans l'enfance, mais cette stratégie vaccinale, non proposée en France, nécessite une revaccination à l'âge adulte.

Bibliographie

1. CHINER E, BALLESTER I, BETLLOCH I *et al.* Varicella-zoster virus pneumonia in an adult population: has mortality decreased? *Scand J Infect Dis*, 2010; 42: 215-221.
2. ABDELGHANI A, SLAMA S, HAYOUNI A *et al.* La pneumopathie varicelleuse: une complication grave de la varicelle chez l'adulte. *Rev Pneumol Clin*, 2009; 65: 9-12.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Exanthèmes d'origine infectieuse de la femme enceinte

S. REGNIER

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les éruptions au cours de la grossesse sont une cause fréquente de consultation en dermatologie. Le diagnostic des infections spécifiques gravidiques et des toxidermies se fait rapidement. Restent les éruptions peu spécifiques le plus souvent d'origine infectieuse, dont le diagnostic étiologique est, dans certains cas, indispensable. En effet, certaines pathologies infectieuses nécessitent l'instauration rapide d'un traitement et une surveillance obstétricale renforcée, afin de minimiser les complications fœtales.

La varicelle

La varicelle est assez rare au cours de la grossesse, avec une incidence de 1 à 5 cas pour 100 000 grossesses, ce qui

représente en France 350 à 500 cas par an. Concernant la mère, la présentation clinique est inchangée. Le risque de pneumopathie varicelleuse n'est pas plus élevé que lors des varicelles de l'adulte, mais les formes sont plus graves avec une morbi-mortalité non négligeable.

Les complications fœtales varient en fonction du terme de la grossesse.

>>> **En cas d'infection précoce** (< 20 semaines d'aménorrhée [SA]), le risque de transmission est faible (< 1 %), mais les complications sont importantes, constituant le syndrome de varicelle congénitale (anomalies cutanées, ophtalmologiques et neurologiques).

>>> **En cas de varicelle survenant en milieu de grossesse**, les conséquences sont la survenue de zona précoce chez l'enfant (avant 2 ans).

>>> **En cas d'infection dans la période du péripartum**, le risque est celui de varicelle néonatale, avec des formes parfois très sévères et un taux de mortalité de 30 %.

La prise en charge de la varicelle en cours de grossesse a fait l'objet d'une conférence de consensus, en 1998, les indications d'un traitement antiviral (aciclovir 15 mg/kg/8 heures par voie intraveineuse) ne concernent que les varicelles du *péripartum* et en cas de pneumopathie. Dans les autres cas, une simple surveillance échographique est recommandée.

Infection par le parvovirus B19

Concernant l'infection par le parvovirus B19, on estime qu'environ la moitié des femmes enceintes sont immunisées. Le risque de primo-infection varie de 1 à 13 %, en fonction des périodes épidémiques au cours de la grossesse.

En cas de primo-infection, le risque de transmission augmente avec le terme. La gravité des complications fœtales est en

revanche, inversement proportionnelle au terme: mort fœtale, avortement spontané au cours du premier trimestre; anémie, anasarque fœtoplacentaire à partir du deuxième trimestre. En cas de primo-infection, une surveillance échographique rapprochée est recommandée, à la recherche de signes indirects d'anémie fœtale.

Syphilis

La prévalence de la syphilis au cours de la grossesse reste faible dans les pays occidentaux, avec une prévalence de 0,3 %. Le risque de transmission materno-fœtale du tréponème existe quel que soit le terme, mais est plus élevé après 16 SA et en cas d'infection récente. En l'absence de traitement, la transmission au fœtus est de l'ordre de 30 à 60 %, avec pour conséquence morts fœtales *in utero* ou syphilis congénitales. Le traitement n'est pas modifié par la grossesse, et un traitement précoce réduit le risque de transmission à 0.

Rubéole

Grâce à la vaccination, les rubéoles en cours de grossesse sont devenues exceptionnelles (0,4 pour 10 000 naissances en 2006, données réseau Renarub). Le risque de transmission du virus augmente avec le terme, mais les complications fœtales sont maximales en début de grossesse avec un risque élevé de rubéole congénitale avant 16 SA. La sérologie est obligatoire en début de grossesse et la vaccination doit être réalisée après l'accouchement chez toute femme séronégative.

VIH

La primo-infection par le VIH en cours de grossesse n'entraîne pas de risque malformatif pour le fœtus. En revanche, le risque de transmission materno-fœtale du virus est maximal (forte charge virale) et nécessite l'introduction d'un traitement antirétroviral en urgence.

Rougeole

Il existe environ 4 à 6 cas de rougeole pour 100 000 grossesses. Ce chiffre pourrait être revu à la hausse, en raison de la recrudescence des cas de rougeole de l'adulte. En cours de grossesse, le risque est maternel avec un risque de pneumopathie sévère de 50 %. En *péripartum*, il existe un risque de rougeole néonatale (30 % de mortalité).

Conclusion

En dehors de la varicelle, la plupart des exanthèmes viraux sont aspécifiques au cours de la grossesse. Dans la plupart des cas, le diagnostic étiologique n'est pas fait sans conséquence pour le fœtus et la maman.

En revanche, il est essentiel de rechercher les infections ayant des implications thérapeutiques immédiates comme la syphilis ou la primo-infection VIH, ainsi que celles nécessitant une surveillance obstétricale accrue.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Complications aiguës de certains traitements courants en dermatologie : conduite à tenir... préventive !

B. LEBRUN-VIGNES

Centre Régional de Pharmacovigilance du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Un antécédent personnel ou familial de dépression contre-indique la prescription d'isotrétinoïne : faux.

Des cas rapportés de dépression, tentatives de suicide et suicides sous isotrétinoïne ont conduit à soulever le problème

d'un possible effet indésirable médicamenteux. En dehors d'une seule étude comportant des biais méthodologiques, les études épidémiologiques disponibles n'ont pas établi de lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques. Cependant, indépendamment du traitement, l'adolescence et l'acné constituent un terrain favorisant l'apparition de dépression. La vigilance du prescripteur est donc requise dans une démarche préventive et comprend notamment [1] :

- une information du patient et éventuellement de son entourage,
- la recherche d'antécédents personnels et familiaux. Ceux-ci ne constituent pas une contre-indication, mais incitent à une surveillance renforcée,
- une vigilance quant à la survenue de troubles dépressifs, comportement suicidaire, modifications de l'état habituel du patient,
- l'orientation vers une consultation de psychiatrie en cas de doute.

Compte tenu de la rareté des effets cardiaques des antipaludéens de synthèse, une surveillance cardiologique systématique n'est pas justifiée : faux.

La toxicité musculaire de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine est bien connue, elle est rare mais potentiellement grave, en particulier lorsque le muscle cardiaque est atteint. Les manifestations peuvent prendre les aspects suivants [2] :

- troubles de la conduction (BB, BAV),
- hypertrophie myocardique,
- cardiomyopathie restrictive,
- insuffisance cardiaque.

Ces atteintes surviennent en cas de prescription de doses élevées et/ou de traitements prolongés. Elles justifient une surveillance clinique et ECG annuelle, simple et peu contraignante.

Aucune étude épidémiologique n'a permis, à l'heure actuelle, de mettre

en évidence un éventuel risque de lymphome sous tacrolimus topique : faux.

On sait que l'exposition systémique prolongée aux inhibiteurs de la calcineurine comme le tacrolimus augmente le risque de lymphome et de tumeurs cutanées malignes [3]. La question d'une augmentation de ce risque en cas d'utilisation topique du tacrolimus dans la dermatite atopique a été posée avant même sa mise sur le marché. Plusieurs études épidémiologiques négatives ont été publiées. Une première étude montre une augmentation significative du risque de lymphome T (*hazard ratio* = 5,44 ; IC 95 % : 2,51-11,79 ; $p < 0,001$) chez les patients exposés au tacrolimus topique. Ce risque potentiel est d'autant plus à prendre en compte depuis l'extension d'AMM du tacrolimus topique comme traitement d'entretien de la dermatite atopique.

Les dermocorticoïdes peuvent être prescrits sans risque pendant la grossesse : faux... et vrai.

Une revue systématique de la littérature selon la méthodologie *Cochrane* a été publiée récemment [4]. Elle a permis de sélectionner sept études dont deux études de cohorte et cinq études cas-contrôle. Une étude cas-contrôle retrouve une association significative entre l'utilisation d'un dermocorticoïde au premier trimestre de la grossesse et fente palatine, les autres études étant négatives. Une étude de cohorte prospective montre une association entre l'utilisation de dermocorticoïdes très puissants et un petit poids de naissance. Cette revue met cependant en évidence une méthodologie hétérogène d'une étude à l'autre et de nombreux biais, incitant à la prudence quant à l'interprétation des résultats. Devant une indication établie, la prescription de dermocorticoïdes pendant la grossesse devra viser la quantité la plus faible et le niveau de puissance le plus bas possibles pour obtenir un effet thérapeutique suffisant.

QUESTIONS FLASH

Prescrire de la terbinafine plutôt que du Lamisil peut sauver la peau de vos patients : oui.

Des erreurs de délivrance concernant le Lamisil (terbinafine) ont eu de graves conséquences pour les patients : quatre cas de toxidermie grave (DRESS, SJS, NET) chez des patients ayant reçu du Lamictal (lamotrigine) à la place de l'antifongique ont été rapportés à la pharmacovigilance. Ce type d'erreur plaide pour la prescription en dénomination commune internationale

(DCI). Depuis quelques années, il est possible (et souhaitable) de signaler par mail les erreurs médicamenteuses dont nous sommes témoin ou acteur au "guichet erreur médicamenteuse" de l'Afssaps (erreur.medicamenteuse@afssaps.sante.fr) [5-7].

Bibliographie

1. <http://www.afssaps.fr>
2. SAUSSINE A *et al.* Chloroquine cardiotoxicity in long-term lupus therapy in two patients. *Ann Dermatol Venereol*, 2009; 136: 530-535.
3. HUI RL *et al.* Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother*, 2009; 43: 1956-1963.
4. CHI CC *et al.* Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 694-705.
5. LE LOARER F. Severe drug eruption caused by a medication error. *Ann Dermatol Venereol*, 2009; 136: 364-370.
6. LEBRUN-VIGNES B. Medication errors. *Ann Dermatol Venereol*, 2009; 136: 311-314.
7. Lettre de l'Afssaps de mars 2010 (<http://www.afssaps.fr>).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.